2.2. 緒言

モメロチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）1 及び JAK2 に対する強力な阻害活性を有し、JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路の恒常的活性化に対する強力な阻害活性を有するとともに、アクチビン A 受容体 1 型（ACVR1）/アクチビン受容体様キナーゼ 2（ALK2）に対する阻害活性を有する低分子化合物である。

骨髄線維症（MF）は骨髄の広範な線維化とそれに伴う髄外造血を基本病態とする造血器腫瘍であり、多様な臨床所見を呈する致死的疾患である。MF の病因として JAK-STAT 経路のシグナル伝達の恒常的活性化が重要な役割を果たすと考えられている[Greenfield, 2021]。疾患の進行に伴い、骨髄の線維化、全身性炎症、髄外造血及び肝脾腫により全身に症状が認められるようになり、主な臨床症状として、血球減少や炎症性サイトカインの上昇等による貧血、疲労、盗汗、発熱、悪液質、骨痛、そう痒症、体重減少や、脾腫に伴う腹部膨満感や疼痛、下痢等がみられる[Iurlo A,2017; Tefferi A, 2021; 赤司, 2023]。これらの全身症状により、MF 患者では社会活動や身体活動が制限され、QOL が著しく低下する。また、白血病転化、感染症、出血、進行性骨髄不全、心血管系事象等により死に至る予後不良な疾患である[Cervantes, 2009; Tefferi A, 2021; 赤司, 2023]。

リスク評価が低リスク又は中間-1 リスクで、かつ臨床所見のない患者では、比較的予後が良好であることから、経過観察が望ましいとされている。一方、全身症状や血球減少がみられる場合には、QOL が著しく低下することから各症状に対する治療を行う。中間-2 リスク又は高リスクの患者に対しては、同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）が唯一の治癒的治療法であるが、allo-HSCT は特に高齢者では死亡率が高く、適当なドナー及び良好な全身状態を有する 70 歳未満の限られた患者のみが対象とされる[Tiribelli, 2020; 赤司, 2023]。allo-HSCT の適応とならない場合、ルキソリチニブの投与を行う。ルキソリチニブは本邦で MF に対する治療薬として承認された唯一の JAK1/2 阻害剤であり、2014 年に本邦で承認されて以降、MF 治療の成績向上に寄与している。しかしながら、ルキソリチニブの投与では、貧血、血小板減少症等の血球減少が高頻度に認められ、原疾患の進行により血球減少が認められる患者では、輸血、ルキソリチニブの投与量の減量や中断・中止が必要になる場合があり[Oritani, 2015]、ルキソリチニブ後に切り替え可能な有効な治療は本邦には存在しない。

貧血、赤血球輸血依存及び血小板数減少はリスク因子として挙げられ、特に、貧血やその対症療法である赤血球輸血により生じる鉄過剰症は、患者の状態悪化や合併症の併発に繋がり予後不良の原因となることから、これらを回避又は軽減することが治療上重要となる。したがって、骨髄機能に対する毒性が少なく、予後に影響する貧血等、血球数の低下した患者や輸血依存性の患者においても十分な用量で長期投与が可能な新たな治療薬が望まれている。

モメロチニブはルキソリチニブとは異なる特徴的な薬理学的特性として、JAK-STAT 経路を介さない ACVR1（ALK2）阻害により、肝臓におけるヘプシジン産生の抑制と、赤血球造血に必要な鉄利用効率を向上させ、造血を促進させることによる貧血改善効果を期待して開発されている。今般、本邦及び海外で実施した臨床試験成績等から、モメロチニブは MF の脾腫や臨床症状に対する良好な成績を示すとともに、ACVR1（ALK2）阻害作用により既存治療の課題である貧血を改善する新規治療薬として考えられたことから、骨髄線維症を申請効能・効果として製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-901.

Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol. 2021;14(1):103.

Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of myelofibrosis: old and new strategies. Clin Med Insights Blood Disord. 2017 Mar 08;10:1-10.

Oritani K, Okamoto S, Tauchi T, et al. A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. Int J Hematol. 2015 Mar;101(3):295-304.

Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2021;96(1):145-62.

Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, et al. The role of allogeneic stem cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case based review. Bone Marrow Transplant. 2020;55(4):708-16.

赤司 浩一, 下田 和哉, 桐戸 敬太, ら. 骨髄線維症診療の参照ガイド 令和 4 年改訂版（第 6 版）.令和 5 年（2023 年）3 月. Available at URL (2023.07): http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Myelofibrosis.pdf